

ANNEX 1

CONTAINMENT OF THE MOCK-UP VACCINE AND THE PANDEMIC VACCINE

Mock-up vaccine

During the development of a mock-up vaccine for a core dossier, special consideration must be given to biological containment, as such novel viruses will not be currently circulating and may pose a threat to human health and the environment. For example, the WHO has developed an ‘interim biosafety risk assessment’ for production of vaccines from reassortants derived from avian influenza vaccines (ref WHO). This guidance is suitable for reassortants prepared by both conventional techniques and by reverse genetics and for wild type novel influenza viruses. National or Regional Health and Safety regulations must also be observed.

Development of an apathogenic vaccine reference virus from a highly pathogenic virus by reverse genetics will take place at BSL 3+ or 4 containment in the reference laboratory. The virus will then be tested for non-pathogenicity in animals. After successful completion of safety tests, the virus will be released for pilot lot production of the mock vaccine under BSL 2+ containment. Clarification of BSL 2+ containment is provided in the ‘WHO interim risk assessment’. As the viruses will be products of genetic modification, their use will also be subject to the Contained Use regulation. This will have implications on environmental safety during vaccine production, but not on final product as the virus will be inactivated at this stage. It is anticipated that mock vaccine production from conventionally derived reassortants and from novel wild type viruses will also take place under BSL 2+ containment.

Pandemic vaccine

Development of an apathogenic vaccine reference virus from a highly pathogenic virus by reverse genetics will take place at BSL 3+ or 4 containment in the reference laboratory. The virus will then be tested for non-pathogenicity in animals. After successful completion of safety tests, the virus will be released for pandemic vaccine production. The risk assessment and level of containment for pandemic vaccine production will be reviewed by the WHO after the onset of pandemic influenza activity in the world. National and Regional Health and Safety regulations must also be observed.

新型インフルエンザモックアップワクチンのガイドラインとEMAガイドラインとの比較

EMAガイドライン(原文)	EMAガイドラインの概略	日本ガイドライン(案)	日本ガイドラインの該当箇所	備考(理由等)
<p>GUIDELINE ON INFLUENZA VACCINES PREPARED FROM VIRUSES WITH THE POTENTIAL TO CAUSE A PANDEMIC AND INTENDED FOR USE OUTSIDE OF THE CORE DOSSIER CONTEXT.</p>	<p>パンデミックの原因となりうるウイルスから作成され、承認書の範囲外での使用を意図するインフルエンザワクチンについてのガイドライン</p>	<p>新型インフルエンザモックアップワクチンのガイドライン</p>		
<p>EXECUTIVE SUMMARY</p> <p>This guideline addresses the quality, non-clinical and clinical dossier requirements for influenza vaccines prepared from viruses with a pandemic potential that are intended for use outside of the context of a core dossier. It also gives guidance on post approval commitments, risk management plans and other post-authorisation activities related to these vaccines.</p> <p>The recommendations in this Guideline are valid for inactivated influenza vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic that have been isolated from:</p> <ul style="list-style-type: none"> animals (e.g. avian or porcine strains) or humans (i.e. strains of haemagglutinin (HA) subtypes other than H1 or H3). 	<p>本ガイドラインは、パンデミックの可能性のあるインフルエンザウイルスのワクチンで、承認書の範囲外で使用することを意図しているものについて、品質、非臨床及び臨床データにかかる申請書の要件を記したものの。これらワクチンに関連した承認後のコミットメント、リスク管理、その他の承認後の活動についても記載。</p> <p>本ガイドラインは、以下のようなパンデミックの可能性のあるウイルスから作成される不活化インフルエンザワクチンについて書かれている:</p> <ul style="list-style-type: none"> 動物(トリ又はブタ)から分離されたもの 人(HA亜型がH1又はH3以外)から分離されたもの 	<p>(日本のガイドライン案にSUMMARYはないが、“1. はじめに”に該当する記載がある。)</p>	-	<p>日本ガイドライン案には、SUMMARYに該当する部分はない。</p>
<p>該当無し</p>	-	<p>1. はじめに</p> <p>新型インフルエンザ対策行動計画(平成21年2月改定、以下、行動計画)においては、新型インフルエンザの発生後、世界的大流行(以下、パンデミック)に対応するため、ウイルス株が同定されて6ヶ月以内に全国民分のパンデミックワクチンを製造することを目指すとしてされている。2010年12月末現在、東アジアから中東・ヨーロッパを中心に強毒型の鳥インフルエンザ(H5N1)が流行しており、ウイルスの変異によりヒトでパンデミックを引き起こす懸念がある。加えて1999年以降、H5亜型以外にも、ヨーロッパや東アジアなどでH7亜型やH9亜型のインフルエンザウイルスのヒトへの感染も数は少ないながらも報告されており、これらの亜型によるパンデミックの可能性も考えられている。</p>	p1L4	<p>日本におけるインフルエンザ流行の動向及びそれへの対策に言及している。</p>
<p>1. INTRODUCTION</p> <p>The <i>Note for Guidance on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation</i> (CPMP/VEG/4717/03) addresses quality, non-clinical and clinical data for core dossiers for the authorisation of mock-up pandemic influenza vaccines. The dossier requirements for such vaccines are based on a mechanism by which it is envisaged that mock-up influenza vaccines would be developed in the pre-pandemic period and then, in an officially declared pandemic situation (WHO Phase 6), the pandemic vaccine would be approved following a variation, which will contain only the quality data specific to strain replacement. The core SPC that was developed for mock-up vaccines and for pandemic influenza vaccines specifically refers to use during a pandemic situation and on the basis of official guidance.</p>	<p>パンデミックインフルエンザのモックアップワクチン承認に必要な品質、非臨床及び臨床データについては、ガイドライン(CPMP/VEG/4717/03)に記載されている。これらワクチンの申請書に関する要件は、モックアップワクチンがプレパンデミック期に開発され、公式なパンデミック宣言後にウイルス株変更に係る品質データのみを含む一変後に承認されることを想定している。モックアップワクチン及びパンデミックインフルエンザワクチンのSPC(製品概要書)では、パンデミック状態において公的な指導の下に使用されることを記載している。</p>	<p>行動計画が目指す短期間で目的とする亜型のパンデミックワクチンを製造するためには、パンデミックの発生前に、ワクチン製造のモデルとなるインフルエンザウイルスを用いたモックアップワクチンを開発し、あらかじめヒトにおける免疫原性及び安全性を確認しておくことで、パンデミック発生時に、モックアップワクチンと同等の製造方法及び品質管理方法に基づいて、パンデミックワクチンを迅速に製造・供給が可能となるよう準備しておくことが重要である。</p>	p1L13	
<p>Since the development of the initial guidance and core SPC it has become apparent that some EU governments are considering using influenza vaccines prepared from influenza viruses with a pandemic potential (such as H5N1 avian influenza strains) outside of the context of a core dossier.</p>	<p>一部のEU加盟国政府では、(H5N1トリインフルエンザ株等の)パンデミックの可能性のあるインフルエンザウイルスから準備したワクチンを、承認書の範囲外で使用することを考慮している。</p>	<p>該当無し</p>	-	<p>EU加盟各国の政府の意向について言及したものの。</p>
<p>2. SCOPE</p> <p>This guideline is intended for applicants preparing marketing authorisation applications for influenza vaccines prepared from influenza viruses with a pandemic potential that are intended for use outside of the context of a core dossier. Applications are submitted and evaluated during the inter-pandemic or pandemic alert period and will follow the usual procedures for the authorisation of new vaccines. The indication that results from these applications will allow for use before a pandemic is declared, which will distinguish these Marketing Authorisations from those for mock-up vaccines (i.e. indicated only for use in a declared pandemic; WHO phase 6). In addition, such vaccines could be used in a declared pandemic situation if there are data to indicate that they might be protective (see sections 4.2 and 4.3).</p>	<p>本ガイドラインの対象となるワクチンの申請は、パンデミック間期又はパンデミック警戒期に提出、評価され、新規ワクチン承認の通常の手順に沿って扱われる。これら申請で承認されたワクチンはパンデミック宣言前にも使用可能であることが、モックアップワクチンの承認と異なる点である(モックアップワクチンはパンデミック宣言-WHOフェーズ6-後のみ使用可能である)。さらに感染防御効果を示唆するデータがあれば、これらのワクチンはパンデミック期においても使用可能である。</p>	<p>本ガイドラインは、モックアップワクチン及びパンデミックワクチンの製造販売承認申請にあたって提出すべき品質、非臨床及び臨床に関する資料の留意点を示すことを目的としている。製品の特性等によっては、本ガイドラインに示した事項以外に取り得る方策があるかもしれない。必要に応じて、医薬品医療機器総合機構(以下、機構)に相談されたい。</p>	p1L18	

該当無し		なお、本指針に定める内容以外のモックアップワクチン開発に当たっての基本的な要件や承認申請が必要とされる資料は、通常のワクチン開発と異なるものではなく、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」(平成22年5月27日 薬食審査発0527第1号)、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」(平成22年5月27日 薬食審査発0527第5号)、ICH(日米欧医薬品規制調和国際会議)やWHO(世界保健機構)発出のガイドライン等が参考となる。	p1L22	本邦での薬事申請時に、本ガイドラインとともに参考にするべき他の通知やガイドライン等をあげたものの。
The guideline addresses the content of marketing authorisation applications for inactivated influenza vaccines produced from viruses grown in eggs or in cell cultures. This guideline does not address the requirements for development and authorisation of live attenuated influenza vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic.	本ガイドラインは鶏卵又は培養細胞で増殖するウイルスから製造される不活化インフルエンザワクチン申請における記載事項について記したものの。 パンデミックの可能性のあるウイルスから作製する弱毒生インフルエンザワクチンの開発と承認のための要件は、記載していない。	2. 本ガイドラインの対象範囲 本ガイドラインは、H1亜型あるいはH3亜型以外の インフルエンザウイルス表面の抗原であるHA(ヘムアググチン)抗原への免疫原性を有し、鶏卵または細胞株から製造した不活化インフルエンザワクチン及び組換えDNA技術を応用した HAワクチンで、皮下または筋肉内接種されるものに適用される。パンデミックワクチン製造時のワクチン製造株については、同一の亜型内の変異だけでなく、異なる亜型の変異も想定している。 生ワクチンについては、パンデミック株の増殖性等の特性により、株変更に伴う免疫原性及び安全性への影響がより顕著となる可能性があるため、本ガイドラインの対象としていない。また、HA抗原以外への抗原への免疫原性を期待するワクチンも、免疫原性評価の留意点が異なるため、本ガイドラインの対象としていない。これらのワクチンの開発を否定するものではなく、開発に当たっては、適宜、機構の対面助言を利用されたい。	p1L29	
It is important to note that the granting of marketing authorisations for influenza vaccines prepared from influenza viruses with a pandemic potential should not be interpreted as any sort of endorsement of, or recommendation for, the use of such vaccines in the pandemic alert period (WHO phase 3 onwards). Any decisions to recommend the use of these vaccines from WHO Phase 3 onwards are solely the responsibility of individual Governments and their Public Health Authorities.	これらワクチンの製造販売承認が、パンデミック警戒期(WHOフェーズ3以降)における使用を裏付けたり推奨するものであると解釈するべきではないと強調する。WHOフェーズ3以降にこれらワクチン使用を推奨する決定は、個々の政府と公衆衛生機関の責任において行われる。	該当無し	-	EUの薬事承認制度(中央審査承認方式)に関連した記載。
3. LEGAL BASIS This guideline has to be read in conjunction with the introduction and general principles (4) and part I of the Annex I to Directive 2001/83 as amended.	本ガイドラインはEU指令2001/83付属書 I とともに読まれるべきである。	該当無し	-	EMAガイドラインと関係するEU法令についての記述。
4. MAIN GUIDELINE TEXT It should be noted that, in contrast to the core pandemic dossier that can, in principle, be based on any influenza virus strain to which the study population is immunologically naïve (see Guideline CPMP/VEG/4717/03), the data required in a dossier for marketing authorisation of an influenza vaccine prepared from an influenza virus with a pandemic potential shall all be derived from a vaccine prepared with the strain against which protection is claimed. Any data with other strains that are antigenically similar should be considered to be supportive.	本ガイドライン対象ワクチンの申請書に記載するデータは全て、防御効果を主張しようとするウイルス株で作製したワクチンに由来するものでなければならぬ。抗原性の類似した他ウイルス株に関するデータであっても有用であると見なすべきである。	3. モックアップワクチン開発の基本的考え方 モックアップワクチン開発では、ヒトの間で流行を繰り返していない新規のウイルス株を用い、国民全体もしくは大部分がパンデミックインフルエンザウイルス株に対して一度も感作されていない(以下、ナイーブ)場合であっても必要な免疫が賦与されるように、抗原性状及び含量、アジュバントの種類及び量、並びに接種経路を設定する必要がある。また、パンデミックウイルス株の特徴によっては、パンデミックワクチンの製造工程におけるパラメータの変更改が必要となる可能性はあるものの、原則として、モックアップワクチンと同等の製造方法及び品質管理方法を設定すべきである。	p2L5	
If an adjuvant is used to elicit a satisfactory immune response in naïve individuals, applicants should follow the Guideline on adjuvants in vaccines for human use (CHMP/VEG/134716/2004).	免疫のない被接種者から十分な免疫反応を引き出すためにアジュバントを使用する場合には、人でのアジュバント使用に関するガイドライン(CHMP/VEG/134716/2004)にしたがうこと。	(アジュバントに関しては、以下に記載: p2L31、p4L23、p6L8)	-	日本にはアジュバントに係るガイドラインがない。
4.1. Quality requirements Vaccine reference virus The reference virus for vaccine production shall be produced using one of the techniques described in section 3.1.1 of the <i>Note for Guidance on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation</i> (CHMP/VEG/4717/03). The choice of strain should be justified by the applicant. For example, reference is made to the WHO document: ' <i>Antigenic and genetic characteristics of H5N1 viruses and candidate H5N1 vaccine viruses developed for potential use as pre-pandemic vaccines</i> '. It is also the responsibility of the manufacturer to establish the suitability of the reference virus for vaccine production and to establish a vaccine seed lot.	ワクチン製造のための参照ウイルスは、ガイドライン(CHMP/VEG/4717/03)に記載の方法のいずれかにより作製すること。 申請者はウイルス株選択の妥当性を説明すること(WHOガイドラインを参照)。参照ウイルスがワクチン製造及びシードロット樹立に適していることの説明も製造者の責任で行うこと。	4. モックアップワクチンの製造及び品質 モックアップワクチンの製造及び品質に関して検討する際の留意点の例を以下に示す。 ・製造業者がモックアップワクチン製造に使用するウイルス株(以下、モックアップワクチン製造株)を決定する際には、パンデミックインフルエンザウイルス株に対する免疫原性及び安全性を適切に評価できるよう、ヒトにおいて流行を繰り返していない新規ウイルス株(ヒト、豚、鳥などから新たに単離されたウイルスの野生株や遺伝子再集合体ウイルス株等)を用いること。	p2L15	

<p>(4.1. Quality requirements, Vaccine Production, – Vaccine standardisation を参照)</p>	<p style="text-align: center;">-</p>	<p>・ HAたん白質を主たる標的抗原とするワクチンの場合、標準的なHA含量測定法としてSRD法があるが、パンデミックワクチンの製造・出荷までに、試験実施に必要な抗血清等が得られていない場合も考慮して、HPLC等によるHA含量の測定や、SDS-PAGE等で求めたHA含量率及びたん白質含量を利用したHA含量の算出等の代替測定法をあらかじめ用意し、モックアップワクチンを用いて試験法バリデーション成績を取得すること。</p>	<p>p2L22</p>	
<p>(4.1. Quality requirements, Vaccine Production, – Formulation を参照)</p>	<p style="text-align: center;">-</p>	<p>・ パンデミックワクチンとして、マルチドーズバイアルでの使用が想定される場合には、開栓後(初回使用後)の外來性感染性因子による汚染及び安定性を考慮し、保存剤の選択及び添加量並びに開栓後の保存条件(保存時間を含む)を設定する必要がある。原則として、添加される保存剤の量は必要最小量に留めるべきである。</p>	<p>p2L27</p>	
<p>(4. MAIN GUIDELINE TEXT を参照)</p>	<p style="text-align: center;">-</p>	<p>・ ナイーブな集団に対する効果的な免疫付与や抗原節約の観点も踏まえて、アジュバントの使用も考慮する必要があるが、使用する場合には、アジュバントの品質に関する情報(成分、分量、製造方法及び管理方法等)も申請資料に含めること。</p>	<p>p2L31</p>	
<p>該当無し</p>	<p style="text-align: center;">-</p>	<p>・ ウイルス株によって不活化条件や精製効率等が異なる可能性を考慮し、モックアップワクチン製造株とは異なる亜型又は同一の亜型でも異なるウイルス株等、複数のウイルス株を用いた検討を行うことにより、各工程の頑健性を確立しておくことが望ましい。</p>	<p>p2L34</p>	
<p>Where the preparation of the vaccine reference virus involves reverse genetics, there are additional quality considerations beyond those involved in seasonal vaccine production. If reverse genetics requires the use of mammalian cells for development of a vaccine reference virus, this would impose additional requirements to assure the safety and quality of the product. The requirements described in section 3.1.1 of the Guideline CHMP/VEG/4717/03 should be met.</p>	<p>組換えDNA技術を用いて参照ウイルスを作製する場合には、季節性インフルエンザワクチン製造に上乘せして品質面で考慮すべき点がある。さらに参照ウイルス作成に哺乳類細胞を使用する場合には、製品の安全性と品質を保証するための追加要件が求められる。ガイドラインCHMP/VEG/4717/03の要件を満たすこと。</p>	<p>・ ウイルスの培養基材として動物細胞株を用いる場合には、腫瘍原性やがん原性を評価すること。また、製造工程における細胞、細胞由来DNA及びたん白質の除去を評価すること。</p>	<p>p2L37</p>	<p>通常の新規ワクチンと同様の要件を満たす必要がある、との前提。 (p1L22)「本指針に定める内容以外のモックアップワクチン開発に当たっての基本的な要件や承認申請で必要とされる資料は、通常の新規ワクチン開発と異なるものではなく…」</p>
<p>Vaccine seed lots – Production A vaccine seed lot system should be employed. The vaccine seed lots may be grown in A19 eggs or on a cell line.</p>	<p>製造: シードロットシステムを採用すべき。ワクチンシードはA19鶏卵又は培養細胞で増やすこと。</p>	<p>該当無し</p>	<p style="text-align: center;">-</p>	<p>日本ガイドライン案にワクチンシードの製造方法についての記載はないが、通常の新規ワクチンと同様の要件を満たす必要がある、との前提。</p>
<p>– Testing for extraneous agents The seed virus shall be tested for extraneous agents (extraneous viruses, bacteria and fungi and mycoplasma) according to the European Pharmacopoeia (Ph.Eur.) monographs for inactivated influenza vaccines or the CPMP Note for Guidance on Cell Culture Inactivated Influenza Vaccines (CPMP/BWP/2490/00), as appropriate.</p>	<p>外來性病原体の試験: シードウイルスは、欧州薬局方モノグラフ又はCPMP指針(CPMP/BWP/2490/00)に準拠して外來性病原体(外來性ウイルス、細菌、真菌、マイコプラズマ)の試験を行うこと。</p>	<p>(パンデミックワクチンのウイルスシードの外來性感染性因子については、p6L30を参照)</p>	<p style="text-align: center;">-</p>	<p>モックアップワクチンのウイルスシードについては、通常の新規ワクチンと同様の要件を満たす必要がある、との前提。</p>

<p>Vaccine Production</p> <p>- Production</p> <p>Growth of vaccine virus shall be either in embryonated hens' eggs or on a cell line. Manufacturers using mammalian cell cultures for vaccine production should refer to the Ph.Eur. monographs for inactivated influenza vaccines produced in cell cultures and the CPMP Note for Guidance on Cell Culture Inactivated Influenza Vaccines (CPMP/BWP/2490/00).</p>	<p>製造：ワクチンウイルスは有胚卵又は細胞株のどちらかで増殖させる。哺乳類培養細胞を用いる製造業者は、EPモノグラフ及びCPMP指針を参照すること。</p>	<p>(ウイルスの培養基材については、p2L37を参照)</p>	-	
<p>The European Pharmacopoeia test for abnormal toxicity of the finished product is only required for the validation of the manufacturing process.</p>	<p>最終製品のEP異常毒性試験は、製造プロセスのバリデーションにのみ要求される。</p>	<p>該当無し</p>	-	<p>モックアップワクチンの品質については、通常の新規ワクチンと同様の要件を満たす必要がある、との前提。</p>
<p>- Formulation</p> <p>For multidose preparations, the need for an effective antimicrobial preservative should be evaluated, taking into account possible contamination during use and the maximum recommended period after first use (in-use shelf life). Tests for the antimicrobial preservative should be included for the bulk vaccine testing, if appropriate. The applicant should investigate the possible interference of the antimicrobial preservative with other tests.</p> <p>If the candidate influenza vaccine contains Thiomersal as a preservative, the applicant should address the final Thiomersal content of the vaccine, in line with the established CHMP guidance.</p>	<p>組成：マルチドーズの製品では、使用開始後の保存期間におけるコンタミネーションを考慮に入れて、抗菌性保存料の必要性を評価すること。必要に応じてワクチンバルクの試験でも保存料の試験を含めること。保存料が他の試験に影響を及ぼす可能性についても調べる。保存料としてチメロサルを含む場合には、最終製品での含量を記載すること。</p>	<p>(マルチドーズ製品については、p2L27を参照)</p>	-	
<p>- Vaccine standardisation</p> <p>Normally, influenza vaccine HA content is measured by the immunochemical single radial immunodiffusion (SRD) assay. It is possible that adjuvants interfere with these methods: the applicant might develop and validate alternative tests to standardise the vaccine (e.g. protein content, immunogenicity studies in small animals).</p>	<p>ワクチンの標準化：通常、ワクチンのHA含量はSRD法により測定される。アジュバントが測定法に干渉する場合には、申請者が試験法を開発しバリデートすること（例えば、タンパク質含量、小動物を用いた免疫原性試験など）。</p>	<p>(ワクチンの標準化については、p2L22を参照)</p>	-	
<p>- Stability</p> <p>Stability data for the candidate influenza vaccine should be developed as described in Ph. Eur monograph of Vaccines for Human Use (0153). A minimum of 6 months real time stability data need to be included in the application.</p> <p>Vaccine components (e.g. bulk antigen and adjuvant) might be stored separately.</p> <p>If the marketing authorisation holder wants to extend the shelf life, non-clinical and/or clinical investigation might be considered necessary and the testing program should be discussed with the competent authorities.</p>	<p>安定性：インフルエンザワクチン候補薬の安定性試験は、EPモノグラフに記載に沿って行うべきである。申請時には最低限6ヶ月の安定性実試験データが必要である。</p> <p>ワクチンの各成分（バルク抗原やアジュバント）は、別々に保管することも可能。</p> <p>有効期間を延長する場合には、非臨床、臨床試験が必要と考えられ、試験プログラムが担当機関で検討される必要がある。</p>	<p>(パンデミックワクチンの安定性試験については、p7L4を参照)</p>	-	<p>モックアップワクチンの安定性試験については、通常の新規ワクチンと同様の要件を満たす必要がある、との前提。</p>
<p>該当無し</p>	-	<p>・製造販売承認申請書の記載方法は、通常の医薬品と同じである。原薬や製剤の品質管理試験の規格値は、モックアップワクチンで得られた成績を踏まえて記載すること。</p> <p>各モックアップワクチンの特性や製造方法等に応じて、上記以外にも留意すべき事項があるかもしれない。必要に応じて機構に相談されたい。</p>	p3L1	<p>本邦での製造販売承認申請書の記載要領について述べたもの。</p>
<p>該当無し</p>	-	<p>5. モックアップワクチンの非臨床試験</p> <p>モックアップワクチンの非臨床試験については、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」(平成22年5月27日 薬食審査発0527第1号)の他、以下の点に留意することが必要である。</p>	p3L8	<p>本邦で参考にすべきガイドラインをあげたもの。</p>

<p>4.2. Non-clinical testing requirements</p> <p>4.2.1 Primary Pharmacodynamics (Protection and Immunogenicity)</p> <p>4.2.1.1 Proof-of-Concept of Protection</p> <p>The protective efficacy of the vaccines that are the subject of this guideline cannot be established in clinical trials. Therefore, contributing to a weight-of-evidence approach, challenge studies in a relevant animal model (ferrets are the preferred animals) can provide evidence regarding the potential protective efficacy of such a vaccine. These studies should also address the need and role of the adjuvant, if included. Disease markers such as viral shedding, body temperature, body weight loss, behaviour, clinical symptoms as sneezing or nasal rattling, and leukocyte counts are important endpoints. The applicant should consider the need for intranasal priming of the test animals by infection with a heterologous virus before challenge.</p>	<p>本ガイドラインの対象となるワクチンの感染防御能は、臨床試験で確認できない。したがって適切な動物モデル(フェレットが望ましい)によって、このようなワクチンの感染防御能に関する根拠データを得ること。アジュバントを使用する場合には、これら試験でその必要性についても検討すること。ウイルス産生、体温、体重減少、行動、臨床兆候(くしゃみ、鼻づまり)、白血球数などがエンドポイントとなる。攻撃試験では、ワクチン株とは別株を試験前に予め経鼻感染することについて考慮すること。</p>	<p>5.1. 発症予防効果の評価</p> <p>パンデミックワクチン開発時には、実際のパンデミックインフルエンザは発生していないことから、ヒトでの発症予防効果の検討は困難である。したがって、モックアップワクチン及びモックアップワクチン製造株を適切な動物モデル(フェレット等)に接種する攻撃試験により、発症予防効果の評価することが重要である。攻撃試験の成績から得られた発症予防効果と免疫反応との関係に基づき、臨床試験における免疫学的評価指標を設定することも考えられる。</p> <p>組換えDNA技術を応用したHAたん白質やその一部分を標的抗原とするワクチンは、季節性インフルエンザワクチンを含め、世界的にも使用実績が乏しく、HAたん白質の糖鎖構造の違い等により十分な予防効果が期待できない可能性も考えられることから、動物を用いた発症予防効果の評価は十分に行う必要がある。</p> <p>・ 攻撃試験においては、発症予防効果及び抗体産生等の免疫反応について十分評価する必要があるが、その際には、モックアップワクチン製造株と異なるウイルス株に対する交差免疫についても十分に検討すること。</p> <p>・ 亜型が異なる株によるパンデミック発生も想定し、可能な限り、異なる亜型を用いて製造したワクチンについて、あらかじめ攻撃試験による発症予防効果の評価しておくこと。</p> <p>・ アジュバントの必要性についても検討することが望ましい。</p>	<p>p3L13</p>	
<p>Such studies should be conducted using the candidate vaccine and the challenge virus should ideally be the wild type virus from which the vaccine strain is derived. It is recognised that use of some wildtype strains poses problems of biosecurity in performing these studies; however, use of an attenuated strain of the homologous virus as the challenge virus will provide useful information.</p> <p>The candidate vaccine is likely to be a specific strain within a heterogeneous group of viruses of pandemic potential. It is therefore of interest to examine cross-protection of the vaccine against other strains and such studies should be considered. Data on cross-protection could derive from challenge or serological studies using heterologous viruses. Such studies are a useful adjunct to the data demonstrating the efficacy of the vaccine. Data deriving from studies with heterologous viruses will be required if cross-protection (against different strains of the same subtype) in humans is claimed (see also section 4.3 - Induction of immunity to other influenza strains).</p>	<p>攻撃試験はワクチン候補薬を用いて実施すべきであり、攻撃ウイルスは理想的にはワクチン株の元になった野性株を用いるべきである。野性株を用いた試験がバイオセキュリティ上の問題となる場合には、同じウイルスの弱毒株を攻撃試験に用いても有益な情報が得られる。</p> <p>候補ワクチンは、パンデミックの可能性のあるヘテロなウイルス集団の中の特定の株となることが予想される。そのため他株への交差反応性を調べることは重要であり、そのような試験を実施すべきである。交差反応性のデータは他ウイルス株を用いた攻撃試験または血清学的試験から得られる。同じ亜型の別株への交差反応性を主張するのであれば、他株を用いた試験が必要である。</p>	<p>(攻撃試験については、p3L23を参照)</p>	<p>-</p>	
<p>The concern that influenza vaccines could induce disease enhancement (as reported with inactivated adjuvanted measles and respiratory syncytial virus vaccines in the 1960s) may be investigated using suitable endpoints in the immunisation and challenge studies.</p>	<p>インフルエンザワクチンがdisease enhancement(アジュバントを含有する不活化麻疹及びRSVワクチンで1960年代に報告された)を引き起こす懸念について、免疫試験及び攻撃試験で適切なエンドポイントを設定して調べる必要があるかもしれない。</p>	<p>該当無し</p>	<p>-</p>	<p>非臨床試験については他のガイドラインを参照することとしている。</p> <p>(p3L9)モックアップワクチンの非臨床試験については、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」(平成22年5月27日 薬食審査発0527第1号)の他、以下の点に留意することが必要である。</p>
<p>If the applicant submits data from challenge studies performed with mock-up pandemic vaccines or other influenza vaccines prepared from viruses with a pandemic potential, the relevance of the findings to the candidate vaccine should be justified.</p>	<p>モックアップパンデミックワクチン又はパンデミックの可能性のある他のインフルエンザウイルスで実施した攻撃試験のデータを提出する場合には、試験成績とワクチン候補薬と関連性について説明する必要がある。</p>	<p>(攻撃試験については、p3L13を参照)</p>	<p>-</p>	
<p>4.2.1.2 Non-clinical immunogenicity</p> <p>Immunogenicity data derived from a small animal species that respond well to human influenza vaccine (e.g. ferrets and mice) are expected before starting clinical trials. The investigations should include an evaluation of immune responses according to dose and dose interval using vaccine that contains the strain intended for the final product. If an adjuvant is included, immunogenicity studies should address the need, the specific identity and role of the adjuvant, as indicated in the Guideline on Adjuvants (CHMP/VEG/134716/2004)</p>	<p>臨床試験の開始前にヒトインフルエンザワクチンによく反応する小動物(フェレット及びマウス)を用いた、免疫原性試験の実施が望ましい。最終製品で用いようとするウイルス株のワクチンを使用して、用量及び投与間隔に係る免疫反応を評価すること。アジュバントを使用する場合、ガイドライン (CHMP/VEG/134716/2004)に沿ってアジュバントの必要性、特性、役割について記述すること。</p>	<p>5.2. 免疫原性評価</p> <p>・ ヒトインフルエンザワクチンへの反応性が良いマウス、フェレット等の動物を用いた免疫原性評価により、投与量、投与回数、投与経路、アジュバントの必要性について臨床試験開始前に検討しておくこと。</p>	<p>p3L30</p>	

<p>Immunogenicity studies in animals are also useful to document consistency of production, in particular during the validation phase of a candidate influenza vaccine manufacturing process. Immunogenicity data for the first three batches should be included in the application to document consistency of production.</p>	<p>動物を用いた免疫原性試験は製造の恒常性を調べるためにも有用であり、特にインフルエンザワクチン候補薬の製造工程バリデーションにおいて有用である。製造の恒常性を示すために、最初の3バッチの免疫原性試験データを申請時に提出する必要がある。</p>	<p>(パンデミックワクチンの非臨床免疫原性試験については、p7L7を参照)</p>	<p>モックアップワクチンの非臨床免疫原性試験については、通常の新規ワクチンと同様の要件を満たす必要がある、との前提。</p>
<p>4.2.2. Non-clinical safety (Toxicity testing)</p> <p>- For split or subunit candidate influenza vaccines that are to be manufactured and formulated similar to the licensed seasonal vaccine (apart from the strain) or similar to a licensed mock-up vaccine, routine non-clinical toxicity studies need not be repeated, provided that they have been performed in accordance with the requirements of the Note for Guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccine (CPMP/SWP/465/95) and have been included previously in the relevant applications.</p>	<p>承認済みの季節性インフルエンザワクチンまたはモックアップワクチンと同様の製造方法と組成を持つスプリットあるいはサブユニットインフルエンザワクチン候補薬については、元の申請において非臨床毒性試験がガイドライン(CPMP/SWP/465/95)に沿って適切に実施されているのであれば、通常非臨床毒性試験を再度実施する必要はない。</p>	<p>5.3. 安全性評価</p> <p>・モックアップワクチンの一般毒性試験においては、投与量、投与回数、投与経路を含め、可能な限りパンデミックワクチンについて想定される使用状況を踏まえた評価を行う必要がある。また、一般毒性試験の一部として、あるいは独立した試験により、安全性薬理コアバッテリー機能についての評価を行うこと。</p>	<p>p3L35</p>
<p>- In the 1960^s, enhanced disease was reported in predisposed infants vaccinated with inactivated aluminium-adsorbed Respiratory Syncytial Virus Vaccine and Measles Virus Vaccine, following subsequent natural infection with the respective viruses. From the literature there is evidence that the disease enhancement, first seen in humans, has been repeated in animal models using a variety of antigens and adjuvants. Therefore, a similar - albeit theoretical - concern was raised for whole virus and split inactivated aluminium-adsorbed influenza vaccines prepared from strains with a pandemic potential as they would be administered to a naïve population (e.g. young children). Such vaccines could direct the cellular immune system of vaccinees towards a predominantly Th2 response, making them more prone to serious influenza disease during subsequent infection. Specific studies in animals should be considered to address this concern (see 4.2.1.1).</p>	<p>1960年代にアルミニウムアジュバントを含有する不活化麻疹及びRSVワクチンを接種された新生児で、接種後のこれらウイルスの自然感染時に病状が悪化することが報告された。文献からは、このdisease enhancementは最初に人で見られたが、その後動物モデルにおいても様々な抗原とアジュバントを用いて再現された。したがって全粒子及びスプリット不活化ワクチンでアルミニウムアジュバントを含有するものをナイーブな集団(小児)に投与する際には、理論的には同様の懸念が考えられる。このようなワクチンはTh2反応が優勢になるような細胞性免疫反応を誘導し、次回の感染時に重篤なインフルエンザ症状を引き起こしやすくする可能性が示唆される。この懸念に関して、特別な動物試験の実施を考慮すべきである。</p>	<p>該当無し</p>	<p>非臨床試験については他のガイドラインを参照することとしている。</p> <p>(p3L9)モックアップワクチンの非臨床試験については、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」(平成22年5月27日 薬食審査発0527第1号)の他、以下の点に留意することが必要である。</p>
<p>- Investigation of local and systemic tolerance of repeated doses administration is also required when the intended vaccination schedule consists of multiple doses of vaccine containing in total considerably more than 45 µg of HA antigen.</p>	<p>複数回にわたり総量で45 µg以上のHA抗原を投与する場合には、反復投与時の局所及び全身の忍容性について検討することが必要である。</p>	<p>該当無し</p>	<p>日本ガイドライン案に非臨床試験で反復投与への忍容性を確認する旨の記載はないが、非臨床試験については他のガイドラインを参照することとしている。</p>
<p>- Use of any of the influenza vaccine types mentioned above in combination with a well-established adjuvanting system will also only require local tolerance studies following administration of single and repeated doses.</p>	<p>上で既に触れたインフルエンザワクチンを十分な使用実績のあるアジュバントと共に使用の場合には、単回及び反復投与時の局所忍容性を試験するのみでよい。</p>	<p>該当無し</p>	<p>使用実績があるアジュバント使用に係る非臨床試験に関する記載は日本ガイドライン案にないが、非臨床試験については他のガイドラインを参照することとしている。</p>

<p>– Influenza vaccines derived from an entirely new production process will require a complete non-clinical study program as stipulated in the relevant guidelines.</p>	<p>全く新しい製造プロセスを用いるインフルエンザワクチンでは、適切なガイドラインに沿って完全な非臨床試験プログラムを実施することが必要である。</p>	<p>該当無し</p>	<p>-</p>	<p>モックアップワクチンの非臨床試験については、通常の新規ワクチンと同様の要件を満たす必要がある、との前提。</p>
<p>– New adjuvanting systems – in particular when combined with influenza virus antigens from a new or modified manufacturing process – where no experience exists in relation to human use need to be specifically investigated for their safety profile, separately and in combination with the influenza virus antigen. Applicants should consult the Guideline on adjuvants in vaccines for human use (CHMP/VEG/134716/2004).</p> <p>In view of the possible use of these vaccines in pregnant women, animal reproductive toxicity studies should be performed and should be available before authorisation. The study design should reflect the clinical dosing schedule, i.e. once before (as a priming) and once during the pregnancy phase (groups with different time points might be considered).</p>	<p>新しいアジュバントシステム、特に新しい製法による抗原との組み合わせの場合には、人での使用経験がないので、個別に及び抗原とアジュバントを組み合わせた場合について安全性プロファイルを調べる必要がある。申請者はガイドライン(CHMP/VEG/134716/2004)を参照すること。</p> <p>これらのワクチンが妊婦にも使用される可能性を考慮して、動物モデルでの繁殖毒性試験を承認時までに実施するべきである。試験デザインは臨床使用スケジュール(妊娠前と妊娠中に各1回接種など、接種タイミングを変えた群の設定も考慮)を反映すべきである。</p>	<p>・ パンデミックワクチンは、妊娠女性や妊娠の可能性がある女性に接種することが想定されるため、生殖発生毒性について評価すべきである。</p> <p>・ 他のワクチンと同様に、新規アジュバントが使用される場合については、新規アジュバント単独について毒性を評価すること。</p>	<p>p4L2</p>	
<p>It is expected that non-clinical safety testing should normally be performed with vaccine that contains the strain intended for the candidate vaccine. If some or all of the data have been obtained with seasonal vaccine strains or other strains with the potential to cause a pandemic, the applicant should justify the relevance of these data. If reference is made to the literature as supportive bibliographic data, this literature should be provided and its relevance to the candidate influenza vaccine should be discussed.</p> <p>For reduction of, or exemption from, any part of a non-clinical safety investigation program, European competent authorities should be consulted for Scientific Advice.</p>	<p>非臨床安全性試験は通常、ワクチン候補薬に用いるウイルス株を含む試験ワクチンについて実施する。データの全部あるいは一部が季節性インフルエンザワクチン株又はパンデミックの可能性を有する株について得られた場合は、申請者はこれらデータの関連性について説明が求められる。もし参考文献を引用するのであれば、文献を提出しインフルエンザ候補ワクチンとの関連性について考察すること。</p> <p>非臨床安全性試験の省略については、関係当局の科学的助言を求めること。</p>	<p>該当無し</p>	<p>-</p>	
<p>4.3. Clinical requirements</p> <p>In principle, the clinical development of influenza vaccines prepared from a virus with a pandemic potential should be in accordance with the general recommendations regarding the clinical development of vaccines. Therefore, the Guideline on Clinical evaluation of New Vaccines (EMA/CHMP/VEG/164653/05) applies where appropriate.</p> <p>In the pre-submission phase the applicants are encouraged to present and discuss with European competent authorities the clinical development plan and any interim results.</p>	<p>原則的に、パンデミックの可能性のあるウイルスで製造されるインフルエンザワクチンの開発は、一般的なワクチンの臨床開発に関する指針にしたがうべきである。新規ワクチンの臨床評価についてのガイドライン(EMA/CHMP/VEG/164653/05)が適用される。</p> <p>申請前に関係当局に臨床開発計画と中間的な成績を示しディスカッションを行うことが推奨される。</p>	<p>6. モックアップワクチンの臨床試験 モックアップワクチンの臨床試験では、免疫原性及び安全性を検討するが、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」(平成22年5月27日 薬食審査発0527第5号)の他、以下の点に留意する必要がある。</p>	<p>p4L8</p>	

<p>Target population</p> <p>The SPC for each candidate vaccine will reflect the characteristics (e.g. age range, immune status) of the population(s) in which it is considered that sufficient data are available to support a dose regimen that will be potentially protective.</p> <p>It is possible that the manufacturer will not be able to generate data for all age and risk categories. Under these circumstances, some degree of extrapolation might be allowed (e.g. from healthy adults to older and younger age categories). The appropriateness and extent of any extrapolation that is allowed will have to be considered on a case-by-case basis and will depend on the data available. Applicants proposing such extrapolations should seek Advice from European competent authorities.</p> <p>As with all vaccines, variations to the SPC that extend the population in which dose recommendations have been established may be approved if suitable data are provided.</p> <p>In principle, studies in children and adolescents to evaluate immunogenicity and safety should be initiated only after acceptable data have been obtained from studies conducted in healthy adults.</p> <p>Studies in infants and toddlers should only be initiated when data from older children and adolescents have been found acceptable.</p>	<p>各候補ワクチンのSPC(製品概要書)は、想定する対象集団の特徴(年齢、免疫状態)を反映するべきであり、防御効果が期待できるとする用量を支持する十分なデータが提供されるべきである。</p> <p>製造者が全ての年齢とリスク集団に対するデータを提供できない場合には、ある程度の推測も許容される(健康成人のデータから高齢者、若齢者のデータを推測するなど)。許容可能なデータ推測はの程度はケースバイケースで考慮され、利用可能なデータに応じて判断される。申請者は関係当局の助言を求めること。</p> <p>推奨用量が確立された集団についての接種対象者の拡大は、適切なデータが提出されれば全てのワクチンについて認められる可能性がある。</p> <p>原則として小児及び若齢者での免疫原性及び安全性試験は、健康成人において許容可能な成績が得られた場合にのみ開始されるべきである。</p> <p>乳幼児における試験は、小児や若齢者において許容可能なデータが得られた場合にのみ開始されるべきである。</p>	<p>6.1. 試験対象</p> <p>健康成人を対象とした試験を実施する。健康成人を対象とした臨床試験の結果も踏まえ、健康小児及び高齢者についても、あらかじめ用法・用量の検討並びに免疫原性及び安全性の評価を行うことが望ましい。</p>	<p>p4L13</p>	
<p>(4.3. Clinical requirements, Dose and schedule を参照)</p>	<p>-</p>	<p>6.2. 用量設定</p> <p>用量設定試験を実施し、適切な用量、接種間隔及び接種回数を決定する必要がある。接種回数について、パンデミックワクチンがナイーブな状態の被接種者に使用されることから、1回接種で十分な免疫原性が得られない可能性を踏まえ、国内外で既承認の(ブレ)パンデミックワクチンで採用されている2回接種を目安として検討することが考えられる。</p> <p>アジュバントを使用する場合には、適切なアジュバント量及び抗原/アジュバント用量比についても臨床試験において検討し、その結果に基づいて製剤組成の妥当性を説明する必要がある。</p>	<p>p4L18</p>	
<p>Immunological assessment and criteria</p> <p>Clinical studies should provide a detailed characterisation of immunological responses to the strain in the candidate influenza vaccine, which should be the strain intended for the final product. Data generated during clinical studies conducted with vaccines manufactured similarly but containing other influenza viruses, including other strains with a potential to cause a pandemic or seasonal influenza strains, may be considered to be supportive.</p> <p>The comprehensive results from the HI, SRH and microneutralisation assays will form the basis for the assessment of immunogenicity. The choice of methodology and the standardisation of the assays should be addressed by the applicant. Applicants should predefine in the protocol which immunological parameter(s) will be used in the primary analysis of immunogenicity.</p>	<p>臨床試験では、インフルエンザワクチン候補薬の最終製品で用いるウイルス株の詳細な免疫学的特性についての情報を収集すべきである。同様の手法によって作製されるが他のインフルエンザ株を含むワクチン(パンデミックの可能性のある株、又は季節性インフルエンザ株を含む)についての臨床試験データも有用であると見なされる場合もある。</p> <p>HI、SRH、マイクロ中和試験で得られる包括的データが免疫原性評価の基礎となる。試験方法の選択と試験の標準化について、申請者が説明すること。免疫原性試験で用いられるパラメータについては、プロトコルの中で予め定義しておくべきである。</p>	<p>6.3. 免疫原性の評価方法</p> <p>パンデミックワクチンの真の有効性、すなわち発症予防効果は、実際にパンデミックインフルエンザが流行していない開発時点で検討することは困難であり、また、パンデミックワクチンの免疫原性評価基準と発症予防効果との関連性も現時点では確立されていない。したがって、次善の策として、臨床開発されるパンデミックワクチンに期待される免疫賦活化の機序を踏まえ、それを客観的に評価しうる適切な免疫原性評価指標を設定する必要がある。</p> <p>例えば、ウイルスの細胞への吸着・増殖阻止を指標とする中和抗体価や、細胞性免疫の活性化を期待する場合はその指標について評価することが考えられる。発症予防効果との関連性は不明であるが、抗ノイラミニダーゼ抗体の血清中レベル等、有効性に関する補助的な情報も収集することが望ましい場合もあるかもしれない。</p>	<p>p4L27</p>	

<p>The seroprotection criterion of at least 1:40 for the HI titre that is applied to the assessment of immunogenicity of seasonal influenza vaccines is based upon the assumption of a correlation with a reduction in influenza-like illness when most of the vaccinated population has some degree of preexisting immunity against the vaccine strains. This criterion may not be valid for vaccines prepared from an influenza virus with the potential to cause a pandemic and to which the population would be immunologically naïve. Alternative cut-off points should be discussed and possibly justified.</p> <p>As generally stipulated for vaccines used for primary immunisation of a previously immunologically naïve population, influenza vaccines used for pandemic preparedness should induce high seroprotection rates, preferably after one or at most two doses. All three criteria (seroprotection rate, GMT increase and response rate) as defined in guideline CPMP/BWP/214/96 should be fulfilled.</p>	<p>HI抗体価の感染防御に係る血中抗体価の定義は季節性インフルエンザワクチンの免疫原性評価において1:40以上とされるが、これはワクチン接種対象者のほとんどがある程度の免疫を有している場合にインフルエンザ症状軽減との関連が示唆されるとする推測にもとづいたものである。この定義はワクチン対象集団が免疫学的にナイーブなパンデミックインフルエンザワクチンから製造されるワクチンでは当てはまらない。別のカットオフポイントについて考察し、正当化する必要がある。</p> <p>免疫学的にナイーブな集団に対する基礎免疫賦与を目的としたワクチン一般と同様に、パンデミックに備えて用いられるインフルエンザワクチンでも1又は2回投与後には高い血中防御抗体保有率を誘導することが望ましい。ガイドライン(CPMP/BWP/214/96)に示された3つのクライテリア全て(血中防御抗体価保有率、GMT上昇、陽転率)について満たされるべきである。</p>	<p>HAたん白質を主たる標的抗原として免疫を賦活化して薬効を発揮し、かつ皮下接種あるいは筋肉内接種されるパンデミックワクチンの場合、季節性インフルエンザワクチンで発症予防効果との相関が指摘されているHI抗体価(1:40以上)又はSRH抗体価に基づき免疫原性を評価することとし、EMA(欧州医薬品庁)が示した基準(Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines(CPMP/BWP/214/96))を利用することが考えられる。しかし、被接種者がパンデミックインフルエンザウイルスに対してナイーブであり、当該ウイルス感染により重篤な症状を示す可能性が高いため、被接種者へのより確実な免疫賦与が期待されることから、モックアップワクチン接種後の抗体価については、少なくとも1群50例以上の被験者を含む評価対象集団について、以下に定められている3つの評価基準をすべて満たすことが原則として必要である。</p>	<p>p5L1</p>	
<p>(4.3. Clinical requirements, Dose and schedule, - Initial dose finding studies及び- Dose confirmatory studiesを参照)</p>	<p style="text-align: center;">-</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆成人(20歳以上65歳未満) ・抗体陽転率(HI抗体価が接種前に1:10未満で接種後1:40以上となった被験者の割合またはHI抗体価の増加率が4倍以上の被験者の割合もしくはSRH抗体価が接種前4mm2以下で接種後25mm2(HI抗体価が1:40以上と同等な値を標準化し、値が25mm2と異なる場合にはその値を用いる)となった被験者の割合又は接種前4mm2より大きく接種後50%の面積増となった被験者の割合)が40%より大きい ・接種前後の幾何平均HI抗体価もしくはSRH抗体価の増加率が2.5倍より大きい ・抗体保有率(HI抗体価が1:40以上の被験者の割合もしくはSRH抗体価が25mm2(HI抗体価が1:40以上と同等な値を標準化し、値が25mm2と異なる場合にはその値を用いる)より大きい被験者の割合)が70%より大きい ◆高齢者(65歳以上) ・抗体陽転率が30%より大きい ・接種前後の幾何平均HI抗体価もしくはSRH抗体価の増加率が2.0倍より大きい ・抗体保有率が60%より大きい ◆20歳未満の未成年者及び小児については、原則として、成人の評価基準を準用する。 	<p>p5L10</p>	
<p>A demonstration that the candidate vaccine elicits neutralising antibodies directed against the vaccine strain is very important. The neutralising antibody titre that correlates with seroprotection is, at present, unknown. Neutralising antibody should be measured in at least a subset of vaccinated individuals, preferably at one or a few selected reference centres with the appropriate expertise. The proportions achieving at least a fourfold increase in the antibody titre and the GMTs should be reported along with a reverse cumulative distribution curve.</p> <p>Although additional immunological assessments, such as explorations of cell-mediated immunity and neuraminidase inhibition, are of unknown relevance to protection, these should be explored in a subset of vaccinees to provide more insight into the overall effects of vaccination.</p>	<p>候補ワクチンが中和抗体産生を誘導することの確認は非常に重要である。感染防御に関係した中和抗体価は、現在のところ知られていない。ワクチン接種を受けた被験者の少なくとも一部については中和抗体を測定すべきであり、1箇所あるいは2~3箇所の熟練したセンターで実施されることが望ましい。最低でも4倍の抗体価及びGMT上昇が得られた被験者割合を報告すること。</p> <p>細胞性免疫やノイラミダーゼ阻害など、上記以外の免疫学的評価は感染防御との関連性が不明であるが、ワクチン接種者の一部で検討しワクチン接種効果全体について考察することが望ましい。</p>	<p>HAたん白質を主たる標的抗原とするモックアップワクチンの場合でも、中和抗体価や、細胞性免疫の活性化を期待する場合にはその指標についても評価すること。また、抗ノイラミダーゼ抗体の血清中レベル等が補助的な情報となるかもしれない。HI抗体価の上記の3つの評価基準を一部満たさない場合でも、これらの情報も踏まえてモックアップワクチンの免疫原性を説明することが可能な場合もあると考えられる。</p>	<p>p5L30</p>	
<p>(4.3. Clinical requirements, Dose and schedule, - Induction of immunity to other influenza strainsを参照)</p>	<p style="text-align: center;">-</p>	<p>モックアップワクチンの製造に使用したウイルス株と同じ亜型内の異なるウイルス株を用いて、HI抗体価、SRH抗体価及び中和抗体価等を用いた交差免疫反応についても、可能な範囲で評価すべきである。</p>	<p>p5L36</p>	
<p>Antibody kinetics after the first and second dose should be described. Immune responses should also be determined at intervals after completion of the primary series in at least a statistically valid subset of the vaccinated population to investigate the need for revaccination. At the time of initial authorisation, these data may be limited (e.g. to 6-12 months for only a subset of the vaccinated population). It will be expected that applicants will have plans in place and commit to follow antibody levels over time (post approval commitment).</p>	<p>1回目及び2回目の接種後の抗体価の変化を調べる。再ワクチン接種の必要性を検討するため、初回免疫終了後に期間をおいて、少なくとも統計学的に有効な一部のワクチン接種集団における免疫反応を明らかにすべきである。承認当初にはこれらのデータは限定的かもしれないが、申請者は承認後にも抗体レベルの経時的変化を追跡可能な試験計画を作成しておくこと。</p>	<p>また、承認申請までに必須ではないものの、接種後の免疫が維持される期間の確認、ブースター効果についても検討を行うことが望ましい。</p>	<p>p6L2</p>	

<p>Dose and schedule</p> <p>In order to support the dose and regimen that are proposed in the SPC, studies should evaluate immune responses after single and multiple doses. Anti-HA antibodies should be assessed by means of HI and/or SRH assays. Virus neutralisation should also be assessed after single and multiple doses in at least a subset of vaccinees (see above under immunological assessment and criteria).</p> <p>The optimal dose and schedule may depend upon:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Vaccine specific factors, such as type and amount of antigens, content and type of adjuvant; · Population specific factors such as age, immunological naivety to the strain. <p>If the data indicate that more than one dose of vaccine is needed to achieve potentially adequate and/or optimal immune responses, consideration should be given to evaluating the minimum dose interval that might be employed.</p>	<p>SPCに記載された用量と用法を支持するために、試験では単回及び複数回接種後の免疫反応を評価すべきである。HI及び/又はSRH法によって抗HA抗体価を評価すべきである。少なくとも一部の被験者については、単回及び複数回投与後のウイルス中和についても評価すること。最適な用量と接種スケジュールは以下に依存する:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ワクチン特異的な要因、即ち抗原の種類と量、アジュバントの量と種類等 ・接種集団の要因、即ち年齢、ワクチン株への免疫学的感作状態等 <p>適当な免疫反応に達するためには複数回のワクチン接種が必要とのデータが得られた場合には、最短の投与間隔についても検討すべきである。</p>	<p>(用量及び接種間隔の設定については、p4L18を参照)</p>	<p>-</p>	
<p>- Initial dose finding studies</p> <p>In general, for each specified population group naïve individuals (i.e. HI titre < 1:10) should be studied for each dose and/or proposed schedule that is investigated to identify formulations (e.g. dose of antigen and amount of adjuvant, if needed) and schedules that elicit potentially adequate serological responses. The number of subjects studied per dose group should be statistically justified, but be at least 50.</p> <p>- Dose confirmatory studies</p> <p>Once the applicant considers that an appropriate formulation and schedule has been identified for healthy adults aged from approximately 18-60 years, the safety and immunogenicity of the final choice should be evaluated in larger numbers in a similar population. The total database for safety in this first population to be studied should be as shown in table 1 and discussed below. A substantial proportion (to be justified by the applicant) of the additional subjects vaccinated should also be studied for immunogenicity. If some age groups (e.g. persons of a particular decade between 18-60 years) were underrepresented in the initial dose finding study, particular efforts should be made to obtain further data in the dose confirmatory study.</p> <p>Extension of the population in which the vaccine may be indicated for use (e.g. by age group and/or risk factors) may be based on studies completed before or after initial authorisation.</p>	<p>最初の用量検討試験: 一般的には各対象集団における、ナイーブな被験者 (HI抗体価<1:10) について、最適な血清反応を導くワクチン組成と投与間隔を見いだすために、各用量と接種間隔について試験を行うべきである。1用量あたり試験すべき被験者数は統計学的に正当化されるべきであるが、最低限50例以上はあるべきである。</p> <p>用量決定試験: 18-60歳の健康成人における最適なワクチン組成と接種スケジュールが見いだされたら、その最終選択の安全性及び免疫原性について、同様の集団におけるより多くの被験者で評価する必要がある。この最初の集団における安全性データベースについて、表1の要件を満たすべきであり、以下に考察する。追加でワクチン接種を受けた集団の一定以上の割合の被験者(申請者が妥当性を説明すること)について、さらに免疫原性も調べる。もしいずれかの年齢集団が最初の用量検討試験で少ししか含まれていない場合には、この用量決定試験において追加データを得るよう努力すべきである。</p> <p>ワクチン使用対象集団の拡大(年齢やリスクファクター等)は、承認の前又は後に実施される試験成績にもとづいて行われる。</p>	<p>(用量設定試験については、p5L8を参照)</p>	<p>-</p>	

<p>- Induction of immunity to other influenza strains As explained above, the primary characterisation of the immune response to a candidate influenza vaccine should focus on assessing the immune responses to the vaccine strain. These data would form the basis for the assessment of immunogenicity before initial authorisation.</p> <p>However, either before and/or after initial authorisation (see also below) the applicant is expected to investigate or have plans to investigate:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Cross-reactivity i.e. ability of antibody elicited by the vaccine to react with other viruses in circulation (e.g. cross-reaction of antibody elicited by an H5N1 vaccine to emerging drift variants of H5N1 avian influenza viruses). This should be assessed by means of neutralising antibody tests using different strains in the assay. · Cross-protection. Information on cross-reactivity as described above may be included in section 5.1 of the SPC. However, no claims for cross-protection can be made unless the crossreactivity data are supplemented by evidence that vaccinated animals are protected against infection following challenge with other strains. <p>In addition, applicants are encouraged to investigate the potential for cross-priming i.e. examination of the immune responses of individuals primed with the candidate vaccine to a vaccine containing another strain of virus (see also section 4.3 - Dose and schedule and section 4.4).</p>	<p>他のインフルエンザ株への免疫の誘導: 上記の通り、候補インフルエンザワクチンへの免疫反応の特性解析はワクチン株への免疫反応に焦点をあてて実施される。これらのデータは最初の承認前の免疫原性評価の基礎となるものである。</p> <p>しかしながら最初の承認の前後に申請者は以下について検討する、または検討する計画を作成しておくべきである:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・交差反応性: ワクチンによって産生される抗体が外界の他のウイルスとも反応する能力のこと(例えばH5N1 ワクチンで産生された抗体がH5N1 鳥インフルエンザ変異株にも反応すること)。これは別のウイルス株を用いた中和抗体試験で評価される。 ・交差防御性: 上記の交差反応性に関する情報はSPCのセクション5.1に記載すべきである。しかしワクチンを接種された動物が他の株の攻撃から防御されることを示す証拠がない限りは、交差防御について主張することはできない。 <p>さらに申請者は交差プライミング、つまり候補ワクチンでプライミングされた被験者が他のウイルス株を含むワクチンに対して示す免疫反応、について調べることが推奨される。</p>	<p>(交差反応性等については、p5L36を参照)</p>	<p>-</p>	
<p>Safety</p> <p>The size of the safety database for each influenza vaccine prepared from a virus with a pandemic potential will be different, depending on the population studied, as defined in table 1.</p> <p>Follow-up for the evaluation of safety should be at least 6 months after the last dose of vaccine. For reactogenicity evaluation, at least all the parameters defined in guideline CPMP/BWP/2490/00 should be studied. These data should be submitted before initial marketing authorisation.</p> <p>If any new issues regarding safety arise during the clinical development programme, these need to be adequately addressed before authorisation and followed up specifically as part of the risk management plan.</p>	<p>パンデミックの可能性を持つウイルスから作成される各インフルエンザワクチンの安全性データベースのサイズは、表1に示すように試験対象集団によって異なると考えられる。</p> <p>安全性評価のフォローアップはワクチンの最終接種から少なくとも6ヶ月以上行うべきである。反応性の評価には、ガイドライン(CPMP/BWP/2490/00)に示された3つの指標全てについて調べるべきである。これらの成績は最初の製造販売承認前に提出されるべきである。</p> <p>臨床開発中に安全性に関する新しい問題が発生した場合には、承認前に適切に説明される必要があり、リスク管理計画の一部として特別に追跡調査されなければならない。</p>	<p>6.4. 安全性の評価方法 少なくとも1%の確率で発現する有害事象を検出するのに十分な被験者数による安全性評価を行う必要がある。また、接種後6ヶ月間の安全性を評価することが望ましい。新規のアジュバントを使用する場合や、他のワクチンで同量もしくはそれ以上の量のアジュバントを使用した十分な実績がない場合には、アジュバントの安全性を確認することが可能となるような臨床試験の実施が必要となる場合もある。</p>	<p>p6L5</p>	
<p>Table 1: Size of the safety database required to detect ADRs occurring at a frequency as stated below*:</p> <p>Adults from 18 to 60 years ≤ one in one thousand persons vaccinated (i.e. rare ADRs) (e.g. a database of approximately 3000 subject might be sufficient)</p> <p>Specified age groups (e.g. infants, children, adolescents, adults over 60 years of age) ≤ one in one hundred (i.e. uncommon ADRs) (e.g. a database of approximately 300 subjects from each specified age group might be sufficient)</p> <p>Specified risk groups (e.g. immune compromised individuals, chronically ill patients) ≤ one in one hundred (i.e. uncommon ADRs) (e.g. a database of approximately 300 subjects from each specified risk group might be sufficient)</p> <p>* Applicants are encouraged to discuss the proposed size of the safety database with competent regulatory authorities during the clinical development programme.</p>	<p>18-60歳の成人 ≤1000例のワクチン接種者について1例(稀な有害事象) (約3000例のデータベースで十分)</p> <p>特定の年齢集団(新生児、小児、若齢者、60歳以上の成人) ≤100例のワクチン接種者について1例(普通ではない有害事象) (各年齢集団の約300例のデータベースで十分)</p> <p>特定のリスク集団(免疫不全患者、慢性疾患患者) ≤100例のワクチン接種者について1例(普通ではない有害事象) (各リスク集団の約300例のデータベースで十分)</p>	<p>(安全性評価については、p6L5を参照)</p>	<p>-</p>	

<p>Post-approval commitments and Risk management plan</p> <p>As mentioned above, at the time of initial authorisations plans should at least be in place to assess antibody persistence, cross-reactivity and cross-protection to new circulating strains. There should also be definite plans for assessment of responses to booster doses in cohorts of vaccinees from each age and risk group for which an indication has been granted.</p>	<p>最初の承認時には抗体価の持続性、及び新型野外株への交差反応性と交差防御を評価する試験計画を作成しておくべきである。ワクチン使用が認められる各年齢及びリスク集団の被接種者における追加接種への反応性評価の完全な計画も作成しておくべきである。</p>	<p>7. モックアップワクチンにおけるその他の検討事項 モックアップワクチンの免疫原性及び安全性データは非常に限られており、パンデミックワクチンでは、原則、臨床試験成績なしでの承認が想定されることから、モックアップワクチン承認時には、パンデミックワクチン使用時の免疫原性、有効性及び安全性を評価するための製造販売後調査等の実施計画書を準備すべきである。パンデミックワクチンの製造販売後の検討事項については、「8.3 製造販売後の検討事項」で述べる。</p>	<p>p6L13</p>	
<p>Whenever the opportunity arises, such as during any government-directed use of vaccine within cohorts in individual countries, further information should be collected from observational studies to expand the safety and the immunogenicity database. If there is exposure of vaccinees to circulating influenza strains with a potential to cause a pandemic (e.g. persons dealing with avian influenza outbreaks in flocks or close contacts of documented cases of human infection due to such viruses) information on breakthrough cases should be collected. It is especially recommended to collect additional data in populations which have been studied to a lesser extent in the pre-authorisation clinical trials.</p> <p>In the event of a declared pandemic, monitoring the effectiveness of prior administration of any vaccines containing strains expected to provide some protection (based on cross-reactivity and/or cross protection studies) would be important. Such data would be informative for planning future prepandemic vaccination strategies and, if data become available early enough, evidence of protection from prior vaccination could mean that any available pandemic vaccine (i.e. vaccine prepared from the exact influenza strain causing the pandemic) might be directed primarily to previously unvaccinated cohorts.</p> <p>If the strategy in any one country has been to prime with pre-pandemic vaccine(s) and to administer a dose of pandemic vaccine as soon as it becomes available, then it is recommended that immune responses to the pandemic vaccine should be assessed and compared between any previously vaccinated and unvaccinated cohorts. It may also be possible to monitor the effectiveness of such a strategy provided that the pandemic vaccine can be given early enough to potentially impact on infection rates, complication rates and/or death rates.</p>	<p>機会があれば(例えば、政府の指示による各国内でのワクチン使用など)、安全性と免疫原性データベースを拡張するため観察研究から追加情報を収集すべきである。ワクチン被接種者がパンデミックの可能性のある野外株に曝露された場合(鳥インフルエンザアウトブレイクに関与した人、あるいはそれらウイルスに感染した患者と濃厚な接触を持った人など)、ブレイクスルー例についての情報を収集すべきである。特に承認前の臨床試験では十分に調べられなかった集団についての追加情報の収集が推奨される。</p> <p>パンデミック宣言下では、交差反応及び/又は交差防御試験成績から何らかの防御効果が期待できる全ての投与済みワクチンの有効性をモニターすることが重要である。これらのデータは将来のプレパンデミックワクチン接種方針を策定する際に有用であり、もしデータが早期に判明すればパンデミックワクチンをワクチン未接種集団に優先して振り向けることができるようになる。</p> <p>もしプレパンデミックワクチンを先ず接種し、その後パンデミックワクチンが利用可能になり次第追加接種する、との方針をとるのであれば、パンデミックワクチンへの免疫反応を他の集団と比較し評価することが重要である。早期に投与されたパンデミックワクチンが感染率、発症率、死亡率に与える影響によって、そのような方針の有効性を評価することが可能かもしれない。</p>	<p>(製造販売後の検討事項については、p7L12を参照)</p>		
<p>In both the instances described, and depending in part on the number of different pre-pandemic vaccines that may have been distributed in a population, it may or may not be possible to assess vaccine-specific protection as well as the overall effectiveness and safety of the chosen strategy. It is acknowledged that monitoring effectiveness and safety under both scenarios will be fraught with difficulties and will need careful pre-planning, most likely in close conjunction with public health authorities. Any plans in this regard should be provided in the Risk Management Plan (RMP) or be included in updates of the RMP.</p>	<p>上記の2つの例において、集団に用いられたプレパンデミックワクチンの種類(数)に依存するが、ワクチン特異的な防御と選択された方針の有効性及び安全性を評価することが可能かもしれない。両方のシナリオにおいて有効性と安全性を評価することは困難で慎重な事前計画が必要であり、公衆衛生当局との密接な連携が求められる。この件に関する計画は全てリスク管理計画内あるいはリスク管理計画の更新に含まれるべきである。</p>	<p>(製造販売後の検討事項については、p7L12を参照)</p>		

<p>4.4. Post authorisation issues for influenza vaccines prepared from viruses with pandemic potential</p> <p>It is possible that MAHs might wish to propose replacement of the strain in an approved vaccine. For example, this might occur if sequential studies show low or negligible cross-reactivity and crossprotection to drift variants and/or if expert opinion suggests that the HA subtype of influenza virus most likely to trigger a pandemic has changed. Two scenarios could occur and have different regulatory implications as follows:</p> <p>a. Replacement of the strain in the approved vaccine with a different strain of the same subtype (e.g. supplanting the original H5N1 with another H5N1 strain). In this case the MAH would have to submit all manufacturing and quality data related to the new strain. A clinical study should be conducted to demonstrate that immune responses to the new vaccine strain are adequate (see section 4.3: Immunological assessment and criteria). If feasible it is recommended that the vaccine prepared from the replacement strain should also be administered to a cohort that previously received the original strain vaccine in order to assess cross-priming. Applicants are advised to obtain advice from EU competent authorities regarding the extent and type of clinical data that would be required.</p> <p>b. Replacement of the HA/NA subtype of strain (e.g. supplanting the original H5N1 strain with an H7N7 strain). Advice from EU competent authorities should be sought on the regulatory framework and data requirements for such a change.</p>	<p>製造販売業者が承認済みワクチンの株変更を希望することが考えられる。例えば、変異株に対して交差反応性や交差防御が非常に低い場合や、パンデミックを起こしそうなウイルスのHA亜型の変化が予想される場合が考えられる。以下の2つのシナリオと規制側の対応が考えられる:</p> <p>a: 承認済みワクチンにおける、同一亜型の異なる株への変更。この際、製造販売業者は新しい株についての全ての製造及び品質データを提出する。新しいワクチン株への免疫反応が適切であることを示すために臨床試験を実施すべきである。もし可能であれば、新しい株を用いて製造したワクチンを元のワクチン接種を受けた集団に接種し、交差プライミングについて評価することが推奨される。申請者は必要となる臨床試験データの種類と量について、EU当局から助言を得ることが望ましい。</p> <p>b: HA/NA亜型の変更。このような変更で必要となるデータについては、EU当局の助言を求めること。</p>	<p>8. パンデミックワクチンにおける検討事項 パンデミックワクチンを迅速に製造・供給するために、あらかじめモックアップワクチンを開発して承認を取得しておき、モックアップワクチンの製造及び品質管理方法と同様の方法でパンデミックワクチンを製造する。モックアップワクチンからパンデミックワクチンへの株変更は、原則として品質及び非臨床試験成績に基づき、名称を変更して新規に製造販売承認を取得することで可能となる。株変更の際に留意すべき点は、以下のとおりである。</p> <p>8.1. 品質 ・パンデミックワクチンのウイルスシードでも、外来性感染性因子の混入がないことを確認する必要があるが、製造開始時点では試験結果が得られない可能性も想定される。PCR等、迅速に結果が得られる手法を並行して用い、製造開始時までに予備的な検討結果が得られるよう検討すること。 ・予備的な検討結果を含めた、パンデミックワクチンの製造及び品質管理成績を、順次、機構に提出すること。また、パンデミックワクチンの承認のために提出される製造販売承認申請書中の製造方法、規格値等は、パンデミックワクチン製造時に得られた品質管理成績をもとに記載すること。なお、モックアップワクチンでの製造方法、規格値等から変更する必要がある場合は、その内容及び変更理由を速やかに機構に提出すること。 ・HAたん白質を主たる標的抗原とするパンデミックワクチンの製造・出荷開始時に、SRD法に必要な標準抗血清が入手できず、代替測定法を利用していた場合、標準抗血清が得られた時点で速やかにSRD法に切り替えるべきである。 ・パンデミックワクチンでも安定性試験を実施し、予定していた保存期間内に規格外の成績が得られた場合には、速やかに機構に報告すること。</p>	<p>p6L21</p> <p>p6L29</p>	
<p>(4.2.1.2 Non-clinical immunogenicity を参照)</p>	<p>-</p>	<p>8.2. 非臨床試験 承認前に、少なくともパンデミックワクチン1ロットで動物試験において免疫原性を評価し、モックアップワクチンの成績と比較すること。最終的には、少なくとも3ロットの非臨床免疫原性の成績を提出し、ロット間の一貫性を示す必要がある。</p>	<p>p7L7</p>	
<p>(4.3. Clinical requirements, Post-approval commitments and Risk management plan を参照)</p>	<p>-</p>	<p>8.3. 製造販売後の検討事項 パンデミックワクチン承認後には、モックアップワクチン承認時の実施計画に基づき製造販売後調査等を実施し、パンデミックワクチンの免疫原性及び安全性、可能であれば有効性についても評価する必要がある。</p> <p>8.3.1. 製造販売後の免疫原性評価 免疫原性が成人とは異なる可能性が考えられる小児及び高齢者についても、十分に免疫原性が得られることを確認する必要がある。また、可能であれば、妊娠女性、慢性疾患患者、免疫不全者等のハイリスク集団における免疫原性及びプライミング効果及びブースター効果についても検討を行うことが望ましい。</p> <p>8.3.2. 製造販売後の安全性評価 パンデミックワクチンの使用時には、0.1%で発現する有害事象を検出可能なよう、少なくとも3,000例程度を対象に安全性を検討する調査を別途実施する必要がある。その際には、モックアップワクチンで十分な安全性評価が困難な小児や高齢者及びハイリスク集団からも可能なかぎり情報収集が行えるよう、調査対象を検討すべきである。情報収集する項目は、その時点までに得られたモックアップワクチン、季節性インフルエンザワクチン等の安全性情報、情報収集を行う対象集団の特徴等を踏まえ設定することが望ましい。</p>	<p>p7L12</p>	
<p>REFERENCES</p> <p>1) Note for Guidance on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation (EMA/CPMP/VEG/4717/03)</p> <p>2) Cell Culture Inactivated Influenza Vaccines – Annex to Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines (CPMP/BWP/2490/00)</p> <p>3) Guideline on adjuvants in vaccines for human use (CHMP/VEG/134716/2004)</p> <p>4) Note for Guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines (CPMP/SWP/465/95)</p> <p>5) Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines (CPMP/BWP/214/96)</p> <p>6) Note for Guidance on the Clinical Evaluation of Vaccines (CHMP/VEG/164653/05)</p>	<p>(リファレンス)</p>	<p>該当無し</p>	<p>-</p>	<p>日本ガイドライン案にリファレンスはない</p>

<p>該当無し</p>	<p>-</p>	<p>(別紙) アジュバント 抗原と混合させることで、抗原に対する免疫応答を増強する作用を持つ物質。</p> <p>ウイルスシード ワクチン等の生物学的製剤に用いられるウイルス株。その遺伝的性質が保たれる条件下で発育鶏卵や細胞等を用い継代増殖させて作製された均一なウイルス浮遊液あるいは凍結乾燥品等である。</p> <p>HI (hemagglutination inhibition) 抗体価 インフルエンザウイルス表面には赤血球と結合するタンパク質(HA:ヘムアグルチニン)があり、ウイルスヘムアグルチニンに対する抗体を測定することで免疫反応を評価する試験である。一定量のウイルス抗原と段階希釈した血清検体を反応させた後、動物の赤血球を加え、抗体と反応せずに残っていたウイルス抗原と反応して赤血球が凝集する。赤血球の凝集を抑制する最大血清希釈倍数で抗体価を表示する。</p> <p>SRH試験 (single radial hemolysis: 一元放射溶血反応試験) SRH試験は、血清検体中に存在するインフルエンザ抗体レベルを測定する方法であり、インフルエンザ特異的抗体が、補体の存在下でウイルス被覆赤血球を溶解させることを利用し免疫反応を評価する試験である。血清検体をウイルス被覆赤血球及び補体を含むアガロース内のウェルに添加して拡散させ、ウェル周囲の赤血球が溶解した領域の面積を測定する。</p> <p>SRD法 (single radial immunodiffusion: 一元拡散放射免疫沈降法) SRD法とは、インフルエンザワクチン中のHA抗原量を測定する標準的な方法であり、インフルエンザワクチンの品質管理に用いられる。インフルエンザウイルスに対する抗体を寒天ゲル内に埋め、ウェルにいった検体のゲル内拡散に伴い生じる抗原抗体反応沈降輪の直径を測定することで、検体中の抗原価を測定する方法。</p>	<p>p8L1</p>	<p>用語の説明</p>
<p>該当無し</p>	<p>-</p>	<p>交差幾何平均抗体価 被験者数nに対して、全員の力価(Xn)の積のn乗根を計算することによって得られる、被験者群の平均力価($n\sqrt{X1 \times X2 \times \dots \times Xn}$)。</p> <p>交差免疫反応 免疫原である抗原エピトープ(抗原決定基)と類似構造を有する抗原に対して起こる免疫応答のこと。一般に免疫原となった抗原とよく似た構造に対して交差免疫反応が示される。</p> <p>抗体陽転率 ワクチン接種前後において、抗体価が一定以上の上昇を示した被験者割合。</p> <p>季節性インフルエンザワクチン 主に、過去流行したことがある株を用い製造されたインフルエンザワクチン。通常、二つのA型インフルエンザ株(主にH1、H3株)と一つのB型インフルエンザ株を含む三価インフルエンザワクチンが用いられる。</p> <p>新型インフルエンザ 季節性インフルエンザと抗原性が大きく異なるインフルエンザで、一般に国民が免疫を獲得していないことから、全国的かつ急速なまん延により国民の生命および健康に重大な影響を与えるおそれがあると認められるインフルエンザ。</p> <p>パンデミックインフルエンザ 世界的な大流行を引き起こす感染症における鳥インフルエンザ及び新型インフルエンザをまとめてパンデミックインフルエンザとする。</p>	<p>p8L33</p>	<p>用語の説明</p>

<p>該当無し</p>	<p>-</p>	<p>パンデミック株 主に、WHOにより、新型インフルエンザの流行が高く予測される時期(WHOフェーズ4または5宣言後)またはパンデミック流行時(WHOフェーズ6宣言後)にWHOによりワクチン使用が推奨されるヒトA型インフルエンザ株。</p> <p>パンデミックワクチン パンデミック株又はパンデミック株と同じ抗原性をもつウイルス株や、時には流行が高く予測されるウイルス株について、本邦で承認済みのモックアップワクチンの製造方法と同様の製造方法で製造される新型インフルエンザワクチン。</p> <p>プライミング効果 ある特定の抗原へ免疫学的に感作を受けていない人に対して、その抗原に対する免疫記憶(基礎免疫)を誘導する効果。</p> <p>ブースター効果 基礎免疫を受けている者が、一定以上の期間をおいて1回の追加接種を受けた(ブーストされた)際に、抗体価の上昇が得られること。</p> <p>免疫原性 体液性(特異抗体)及び/又は細胞性免疫及び/又は免疫記憶を誘導するワクチンの能力。</p> <p>モックアップワクチン 模擬ワクチン。パンデミックインフルエンザの流行時、必要に応じて製造株を変更(亜型の変更も含む)することを前提として、パンデミックの発生前に、ワクチン製造のモデルとなるインフルエンザウイルスを用いて、製造・開発されるインフルエンザワクチン。</p>	<p>p9L26</p>	<p>用語の説明</p>
<p>(以上)</p>				

パンデミックワクチンの製造期間短縮について

背景

新型インフルエンザ発生時のパンデミックワクチンは、新型インフルエンザウイルス株の特定の後、ワクチン製造用ウイルス株と鶏卵の確保ができ次第、また、通常期インフルエンザワクチン生産時期の場合には、製造ラインを直ちに中断して新型に切り替えることを含め、適切に対応し、全国民を対象に製造を開始することとなっている。

しかしながら、現在の鶏卵によるワクチン製造においては、

- 1) たとえ通常期インフルエンザワクチン製造用の鶏卵をただちに転用するとしても、鶏卵培養用の弱毒ウイルス株を製造する必要がある(約2カ月)
- 2) 現在のように、夏季に通常期インフルエンザを製造し、冬季にプレパンデミックワクチンを製造しているに際しては、ほぼ通年、インフルエンザワクチン製造用の鶏卵を確保できるが、今後、冬季の新型インフルエンザワクチンの製造を行わない場合には、その際、鶏卵調達のために最大6カ月程度要する場合が発生する

等の課題があり、細胞培養による生産に比べて製造着手に時間を要すること。また、現在のワクチン製造体制と、新型インフルエンザ発生時に初めて1人に15mcgの2回ワクチン接種を行うとした場合には、国民全員分のワクチンを製造するためには、新型インフルエンザ発生から1年半前後の期間を要することが想定されている。

※2009年度以降、国内4社のインフルエンザワクチン製造能力をすべて新型インフルエンザワクチン製造に振り向けた場合、インドネシア株、中国安徽株の増殖性を基に試算すると年間約8000万人から1億1000万人分の生産が試算される。

今後の方針

新型インフルエンザ発生後、ワクチン製造用のウイルス株が同定されてから6ヶ月ほどの間に、国民全員分のワクチン製造が完了することが望ましく、そのためには、現行の鶏卵によるワクチン製造だけでなく、細胞培養など、資材の調達や製造開始までの期間においてより有利な手法によるワクチン製造技術を確立することが必要である。

新型インフルエンザ専門家会議 意見書

抜粋

—— 新型インフルエンザ対策行動計画に対する
新型インフルエンザ専門家会議としての見直し意見 ——

※注 この意見書は、新型インフルエンザ専門家会議としての見直し意見を、
現行の新型インフルエンザ対策行動計画に反映させた場合の形式で示し
たものです。なお、新型インフルエンザ対策行動計画の見直しは、最終
的には閣僚級会合において決定するものであり、新型インフルエンザ専
門家会議としての見直し意見の全てが反映されるものではありません。

平成23年2月

新型インフルエンザ専門家会議委員

◎委員長、○委員長代理

- 伊藤 隼也 医療ジャーナリスト
- 庵原 俊昭 国立病院機構三重病院長
- ◎ 岡部 信彦 国立感染症研究所感染症情報センター長
- 押谷 仁 東北大学大学院医学系研究科微生物学分野教授
- 川名 明彦 防衛医科大学内科学講座 2（感染症・呼吸器）教授
- 吉川 肇子 慶應義塾大学商学部准教授
- 笹井 康典 大阪府健康医療部長（全国衛生部長会代表）
- 澁谷 いづみ 愛知県半田保健所長（全国保健所長会会長）
- 高橋 滋 一橋大学大学院法学研究科教授
- 田代 真人 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター長
- 谷口 清州 国立感染症研究所感染症情報センター第一室長
- 永井 厚志 東京女子医大病院長（日本呼吸器学会理事長）
- 保坂 シゲリ 日本医師会常任理事
- 丸井 英二 順天堂大学医学部教授

（五十音順、敬称略）

目次

I	はじめに	1
II	インフルエンザとは	3
III	背景	6
IV	流行規模及び被害の想定	8
V	対策の基本方針	10
	V-1 主たる目的	10
	V-2 基本的考え方	10
	V-3 対策推進のための役割分担	13
	V-4 行動計画の主要7項目	15
	① 実施体制	15
	② サーベイランス・情報収集	17
	③ コミュニケーション	19
	④ 感染拡大抑制	20
	⑤ 医療	22
	⑥ ワクチン	23
	⑦ 社会・経済機能の維持	25
	V-5 発生段階	26
VI	各段階における対策	29
	VI-0 前段階 未発生期	30
	① 実施体制	30
	② サーベイランス・情報収集	31
	③ コミュニケーション	32
	④ 感染拡大抑制	33
	⑤ 医療	34
	⑥ ワクチン	37
	⑦ 社会・経済機能の維持	40
	VI-1 第一段階 海外発生期	41
	① 実施体制	41
	② サーベイランス・情報収集	42
	③ コミュニケーション	43
	④ 感染拡大抑制	44
	⑤ 医療	47